

REHECHA I



259408

259408

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 4 de Julio de 1960, con el Núm. 259.408

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTI-BIOTICA DE TETRACICLINA"

=====

El invento se refiere a composiciones mejoradas que contienen antibióticos de tetraciclina y otras sustancias que actúan como auxiliares y que dan como resultado mayores concentraciones en sangre del antibiótico.

5 El uso de antibióticos de tetraciclina administrados por via oral presenta algún problema cuando se desea que el antibiótico penetre en la corriente sanguínea, ya que, en

259408

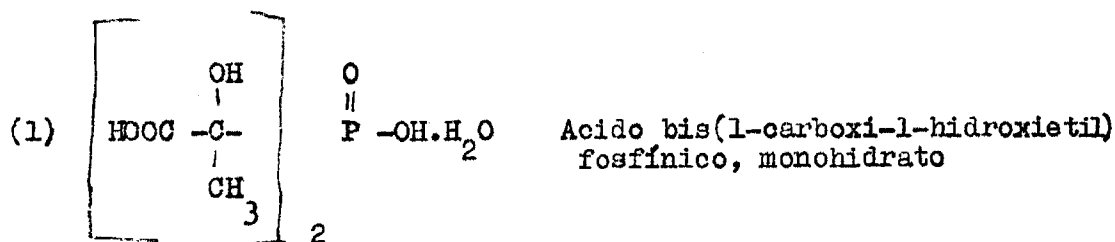


muchos casos, hay una pérdida considerable de antibiótico y únicamente aparece en la sangre una parte.

Antes de ahora, se han hecho varios intentos para aumentar los niveles sanguíneos obtenidos por administración oral de antibióticos de tetraciclina con varias sustancias, denominadas "auxiliares" de un modo general en esta técnica. Son típicas de estas sustancias el ácido cítrico y sus sales; varios agentes quelantes, tales como sales del ácido etileno-diamina tetraacético; varios fosfatos, y análogos. Recientemente, se ha propuesto como auxiliar el ácido tereftálico, mas particularmente cuando las tetraciclinas se incorporan en piensos, y se ha propuesto la glucosamina para uso humano.

De acuerdo con el presente invento, hemos encontrado 18 compuestos que ejercen una acción ayudante más poderosa que los que hasta ahora se habían utilizado. Muchos de estos auxiliares son derivados de fósforo, tal como derivados de ácidos fosfonosos, fosfínicos o fosfónicos, o fosfinas y óxidos de fosfina. Otros son ácidos y anhídridos policarboxílicos aromáticos. Algunos son sulfonatos de naftaleno y, finalmente, es útil el aldehído salicílico. Los auxiliares, con las fórmulas químicas, se indican a continuación y se les numera de 1 a 18. En el resto de la Memoria descriptiva, se usarán estos números de los auxiliares, en vez del nombre de la fórmula, para mayor claridad y concisión.

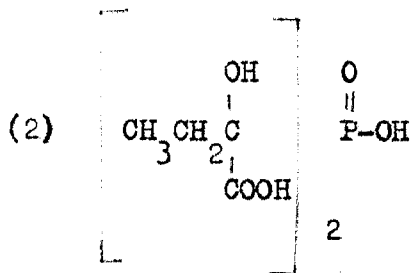
25 FORMULAS ESTRUCTURALES Y NOMBRES DE LOS AYUDANTES USADOS EN ESTE INVENTO



30

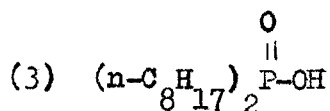


259408



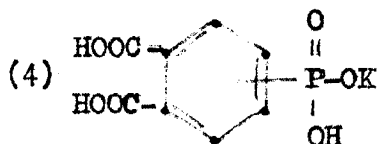
Acido bis (1-carboxi-1-hidroxi-propil)-fosfínico

5



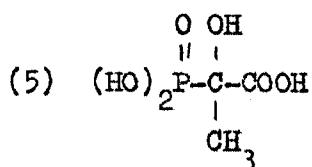
Acido dioctilfosfínico

10



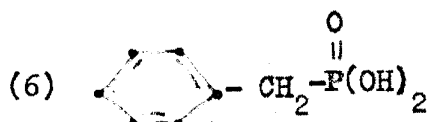
Fosfonoftalato potásico

15



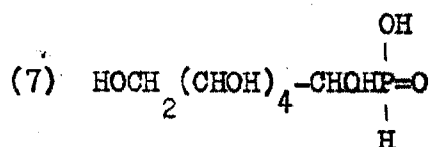
Acido 1-carboxi-1-hidroxi-etil-fosfónico

20



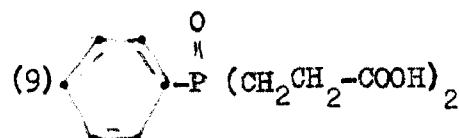
Acido bencil fosfónico

25



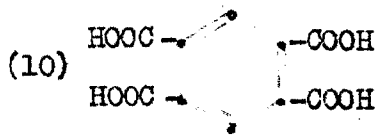
Acido 1,2,3,4,5,6-hexahidroxihexil-fosfonoso

30



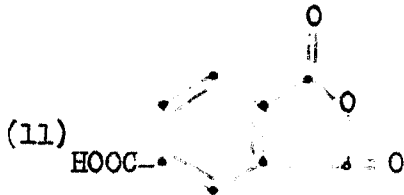
Oxido de bis (2-carboxietil)fenil fosfina

259408



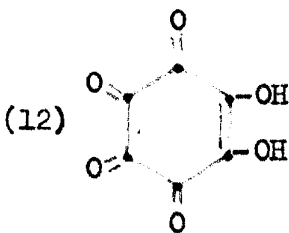
Acido piromelítico

5



Acido trimelítico, 1,2-anhidrido

10



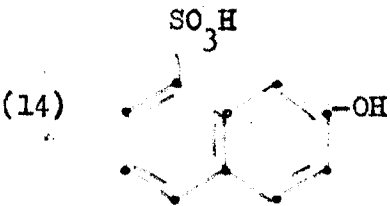
Acido rodizónico

15



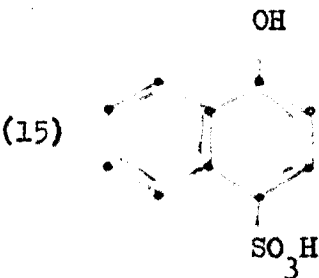
2,3-pirazina disulfonato disódico

20



Acido 2-naftol-8-sulfónico

25

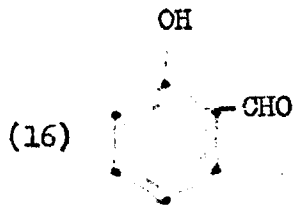


Acido 1-naftol-4-sulfónico

30



259408



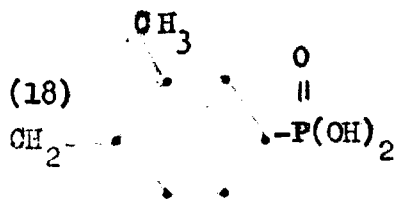
Aldehido salicílico

5



Acido fenil fosfónico

10



Acido 3,4-xilil fosfónico

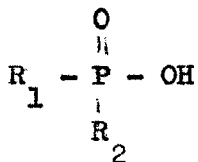
15

Los auxiliares se indican en forma de sus ácidos libres. Pueden usarse de la misma manera en forma de sus sales simples, tal como las sales de metal alcalino y de amonio, o pueden estar en forma de sales de tetraciclina.

20

El invento, según esto, se refiere a una composición antibiótica de tetraciclina que comprende una mezcla de un antibiótico de tetraciclina y (1) un compuesto de fósforo de la siguiente fórmula

25



30

en la que R_1 y R_2 son iguales y pueden ser hidroxicarboxialcoholo bajo o alcoholo, o R_1 es hidroxilo y R_2 es hidroxilo-

259408



carboxi-alcoholo bajo, fenilo, xililo o bencilo, o R_1 es la
sal potásica de un hidroxil radical, y R_2 es ftálico o R_1 es
hidrógeno y R_2 es hexahidroxihexilo o un compuesto de fósforo
que es hidrocloreuro de tri(2-carboxietil) fosfina u óxido de
5 bis(2-carboxietil) fenil fosfina o (2) ácido piromelítico,
ácido trimelítico, 1,2-anhidrido, ácido rodizónico, 2,3-pira-
zina disulfonato disódico, ácido 2-naftol-8-sulfónico, ácido
1-naftol-4-sulfónico o aldehido salicílico o sales de cual-
quiera de estos compuestos.

10 Las composiciones del presente invento pueden usar cual-
quiera de los antibióticos de tetraciclina, incluyendo la te-
traciclina misma, denominada abreviadamente TC, y sus sales
tales como hidrocloreuro de tetraciclina, abreviadamente TC.
HCl, clorotetraciclina, abreviadamente CTC, y sus sales, tales
15 como el hidrocloreuro, y varios derivados de tetraciclina y
derivados de clorotetraciclina, tales como 7-cloro-6-desmetil
tetraciclina, abreviadamente CDMTC, 9-amino-6-desoxitetraci-
clina, 9-amino-7-bromo-6-desoxitetraciclina, 9-amino-7-nitro-
6-desoxitetraciclina, 6-desmetiltetraciclina, abreviadamente
20 DMTC, oxitetraciclina, abreviadamente OTC, 6-desoxitetraci-
clina, 6-desmetil-6-desoxi-tetraciclina, 7-cloro, 7-bromo y
7-yodo-6-desmetil-6-desoxi tetraciclina, 7-nitro y 9-nitro-
6-desmetil-6-desoxi tetraciclina, 7-nitro y 9-nitro-6-desoxi-
tetraciclina, 7-bromo y 7-yodo 6-desoxi tetraciclina, 7-amino
25 y 9-amino-6-desmetil 6-desoxitetraciclina, 7-bromo y 7-yodo-
5-hidroxi-6-desoxi tetraciclina, 5-hidroxi-6-desoxi tetraci-
clina, los epímeros de los mismos y otros antibióticos de te-
traciclina. Aunque no sería de esperar que un auxiliar diera
exactamente el mismo incremento de nivel sanguíneo con cada
30 antibiótico de tetraciclina, el efecto incrementador del ni-



259408

5 vel sanguíneo es de carácter general y, por tanto, el invento no se limita a composiciones en las que hay un antibiótico de tetraciclina particular. Igualmente, como es natural, los niveles sanguíneos incrementados o el efecto ayudante ocurren si se usan mezclas de antibiótico de tetraciclina, aunque, para la mayoría de las aplicaciones, se emplean los antibióticos de tetraciclinas normales que son predominantemente un compuesto químico.

10 Los métodos de administración de las composiciones del presente invento a los mamíferos son muy variados. Pueden emplearse soluciones acuosas, y esta modificación incluye la adición de composiciones del presente invento al agua en el caso de animales que obtienen el agua que necesitan de una fuente central. También es útil la mezcla de las dos sustancias en forma de suspensión o dispersión en extractos con mucho sabor o en forma sólida. Son posibles las soluciones para administración intravenosa, o soluciones o suspensiones para administración intramuscular. Por ejemplo, el auxiliar y el antibiótico de tetraciclina, con un excipiente inerte, si se desea, pueden envolverse en cápsulas de gelatina blanda o dura, o pueden comprimirse en forma de tabletas o incorporarse en los piensos. En general, el método de administración de las composiciones del presente invento no se aparta de los medios corrientes de administración de antibióticos de tetraciclina. Esto es una ventaja del presente invento, y los resultados mejorados se obtienen sin necesidad de una técnica especial de administración.

30 La proporción de antibiótico de tetraciclina a auxiliar puede variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, el ayudante puede estar presente en cantidades iguales a la mi-

259408



5 tad del peso del antibiótico de tetraciclina, o incluso me-
nores, o bien, la cantidad de auxiliar puede exceder de la
del antibiótico de tetraciclina, por ejemplo desde una vez
y media hasta 3 o más veces. Como los ayudantes, en general,
son mucho más baratos que los antibióticos de tetraciclina,
es preferible, operar con un cierto exceso de auxiliar, y se
obtendrán, en general, resultados óptimos con una cantidad
de auxiliar desde igual a una vez y media el peso del anti-
biótico de tetraciclina. Es una ventaja importante del in-
10 ventionto el que la relación de los dos componentes puede variar
ampliamente y no se necesita ninguna proporción particular
crítica.

15 En lo que se refiere a la dosis de la composición del
inventionto, ésta variará según la naturaleza de la enfermedad y
la naturaleza del mamífero. También aquí, es una ventaja del
presente inventionto el que puede emplearse dosis comparables a
las empleadas con los antibióticos de tetraciclina mismos.
En algunos casos, los niveles sanguíneos mejorados que pue-
den obtenerse con las composiciones del presente inventionto pue-
den permitir dosis algo menores. Por otra parte, las venta-
20 jas del inventionto puede conseguirse dejando la dosis igual, pe-
ro obteniendo los niveles sanguíneos mejorados.

25 En los siguientes ejemplos, se han usado diferentes con-
troles en cada caso, a causa de que las técnicas de comparación
para antibióticos de tetraciclina se consideran de máxima
exactitud cuando se dan en el mismo período. Este procedi-
standard se sigue en los ejemplos y explica por qué habrá una
variación en los niveles sanguíneos de animales usados en
experimentos de control. En cada ejemplo, lo importante no
30 es el valor numérico absoluto del nivel sanguíneo, sino el va-

259408



los del nivel sanguíneo con relación al control en el ejemplo particular, En los ejemplos, se usarán las abreviaturas arriba indicadas para los diversos antibióticos de tetraciclina, con el fin de facilitar la compresión de las tablas, y los auxiliares se denominarán abreviadamente "aux." seguido del número de la sustancia ayudante.

EJEMPLO 1

Se dosificaron grupos del mismo número de ratas albino, de un peso comprendido entre 175 y 300 gramos, con una solución o suspensión de 50 mg./kg. de hidrocloreuro de tetraciclina, por medio de una aguja de alimentación. Grupos análogos recibieron una mezcla de 50 mg./kg. de TC.HCl más 140 mg./kg. de auxiliares conocidos. En la siguiente tabla se indican los niveles en suero obtenidos cuatro horas después de la administración:

Sustancia	Dosis	Niveles en suero mcg./ml.
TC.HCl	50 mg./kg.	4,98
TC.HCl más ácido tereftálico	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	5,37
TC.HCl más ácido cítrico	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	7,18
TC.HCl más glucosamina	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	4,49

Se observará que el ácido cítrico y el ácido tereftálico dan como resultado un incremento sustancial en el nivel en el suero pero la glucosamina, que se ha usado ampliamente, no da como resultado ninguna diferencia importante.

EJEMPLO 2

Se repitieron las condiciones experimentales del Ejemplo 1 usando grupos nuevos de ratas e incluyendo un grupo de



control nuevo. Los resultados figuran en la siguiente tabla:

	Sustancia	Dosis	Niveles sanguíneos mcg./ml
5	TC.HCl	50 mg./kg.	4,70
	TC.HCl más ácido tereftálico	50 mg./kg.+140mg/kg.	7,29
	TC.HCl más Aux. 1	50 mg./kg.+140mg/kg.	13,73

10 Se observará que el Auxiliar 1 da un incremento de nivel sanguíneo mucho mayor que el ácido tereftálico y un nivel sanguíneo aproximadamente triple que el control.

EJEMPLO 3

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con nuevos grupos de ratas. Los resultados figuran en la siguiente tabla;

	Sustancia	Dosis	Niveles sanguíneos mcg/ml.
	TC.HCl	50 mg./kg.	5,83
20	TC.HCl más Aux. 1	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	13,23
	TC.HCl más Aux. 14	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	8,58
	TC.HCl más Aux.12	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	8,61

25 Se observará que resultaron incrementos muy sustanciales en el nivel sanguíneo con cada uno de los tres auxiliares, pero el auxiliar 1 es mucho más activo que los otros dos.

EJEMPLO 4

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando los auxiliares 4 y 5 con el control. Los resultados figu-

259408



ran en la siguiente tabla:

	<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg/ml.</u>
	TC.HCl	50 mg./kg.	7,48
5	TC.HCl más Aux. 10	50 mg./kg. + 140 mg/kg.	12,15
	TC.HCl más Aux. 11	50 mg./kg. + 140 mg/kg.	15,01

10 Se observará que, en este ensayo, por alguna razón particular, el nivel sanguíneo de los controles fué muy elevado, pero los auxiliares 4 y 5 muestran todavía incrementos muy marcados.

EJEMPLO 5

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 ensayando otros auxiliares. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

	<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg/ml</u>
	TC.HCl	50 mg./kg	5,76
	TC.HCl más Aux. 16	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	11,12
20	TC.HCl más Aux. 13	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	12,46
	TC.HCl más Aux. 11	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	15,99
	TC.HCl más Aux. 15	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	8,23

25 Se observará que todos los auxiliares muestran un incremento en el nivel sanguíneo, aunque los diferentes auxiliares no son iguales en cuanto a su poder para incrementar el nivel sanguíneo.

EJEMPLO 6

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 ensayando otros auxiliares. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

259408



<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg./ml.</u>
TC.HCl	50 mg./kg.	6,38
TC.HCl más Aux. 4	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	13,24
TC.HCl más Aux. 7	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	13,37

Se observará que los dos auxiliares 4 y 7 dan como resultado una duplicación sustancial de los niveles sanguíneos, incluso aunque también aquí los controles fueron extraordinariamente elevados.

EJEMPLO 7

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 usando grupos nuevos de ratas e incluyendo un grupo nuevo de control. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel en suero 4 horas mcg./ml.</u>
TC	50 mg./kg.	2,90
TC más Aux. 1.	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	7,92
TC más Aux. 11	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	7,37
TC más Aux. 12	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	8,20
TC más Aux. 13	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	9,22
TC más Aux. 14	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	8,40

Como se observará, el efecto de estos Auxiliares fué análogo al del Auxiliar 1.

EJEMPLO 8

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 usando los Auxiliares 15 y 16 con el Auxiliar 1 y el control. Los resultados figuran en la siguiente tabla:

253493



<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel en suero 4 horas</u> <u>mcg./ml.</u>
TC	50 mg./kg.	2,87
TC más Aux. 1	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	10,17
5 TC más Aux. 15	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	17,58
TC más Aux. 16	50 mg./kg. + 140 mg./kg.	11,19

EJEMPLO 9

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 pero con menores cantidades de auxiliares es decir, cantidades iguales a las del hidrocloreuro de tetraciclina. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg./ml.</u>
15 TC.HCl	50 mg./kg.	3,78
TC.HCl más Aux. 16	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	7,07
TC.HCl más Aux. 11	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	6,61
TC.HCl más Aux. 12	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	6,82
TC.HCl. más Aux. 1	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	12,74

20 Se observará que estos otros auxiliares producen un marcado incremento en el nivel sanguíneo, y encontramos nuevamente que el Auxiliar 1 muestra la máxima actividad.

EJEMPLO 10

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con un cierto número de Auxiliares y con una cantidad menor de auxiliar correspondiente al Ejemplo 9. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

9408



<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg./ml.</u>
TC.HCL	50 mg./kg.	4,87
TC.HCL más Aux. 7	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	8,20
TC.HCL más Aux. 1	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	13,94
TC.HCL. más Aux. 10	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	9,50
TC.HCL más Aux. 13	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	7,93
TC.HCL más Aux. 4	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	9,93
TC.HCL más Aux. 15	50 mg./kg. + 50 mg./kg.	6,99

10 Se deducirá lógicamente que hay un incremento sustancial con todos los auxiliares y nuevamente el auxiliar 1 muestra mayor actividad que cualquiera de los otros.

EJEMPLO 11

15 Se repitieron las condiciones experimentales del Ejemplo 9 con mayores grupos de ratas e incluyendo un gran número de auxiliares junto con el ácido cítrico, ácido tereftálico y glucosamina conocidos. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nivel sanguíneo mcg./ml.</u>	<u>Relación comparativa TC = 1</u>
TC.HCL	50 mg./kg.	1,38	1
TC.HCL más ácido cítrico	50 mg./kg. de cada uno	1,35	0,9
TC.HCL más ácido tereftálico	50 mg./kg. de cada uno	1,66	1,20
TC.HCL más glucosamina HCL	50 mg./kg. de cada uno	1,87	1,35
TC.HCL más Aux. 16	50 mg./kg. de cada uno	1,95	1,40
TC.HCL más Aux. 12	50 mg./kg. de cada uno	1,98	1,43
TC. HCL más Aux. 7	50 mg./kg. de cada uno	2,06	1,49

259408



TC.HCl más Aux. 10	50 mg./kg. de cada uno	2,43	1,76
TC.HCl más Aux. 4	50 mg./kg. de cada uno	2,50	1,81
TC.HCl más Aux. 11	50 mg./kg. de cada uno	2,81	2,03
TC.HCl más Aux 1	50 mg./kg. de cada uno	3,88	2,81

5

Se observará que los incrementos de nivel sanguíneo siguen el mismo patrón, pero aquí el ácido cítrico es netamente más pobre que el ácido tereftálico y en realidad no mejor que el control, mientras que la glucosamina muestra algún incremento.

10

EJEMPLO 12

El que las sales del Auxiliar 1 dan una respuesta igual que el ácido libre se ilustra por los resultados que se dan a continuación. El procedimiento seguido fue el mismo que el del Ejemplo 9.

15

<u>Sustancia</u>	<u>Dosis</u>	<u>Niveles en suero 4 horas mcg./ml.</u>
TC	50 mg./kg.	2,60
TC más ácido cítrico	50 mg./kg. de cada uno	3,64
TC más Aux. 1	50 mg./kg. de cada uno	6,08
TC más Aux. 1 sal sódica	50 mg./kg. de cada uno	5,17

20

25

Como se vé claramente, tanto el Auxiliar 1 como su sal sódica fueron igualmente efectivos en la incrementación de la absorción de tetraciclina.

EJEMPLO 13

Se siguió también el procedimiento del Ejemplo 9 con Auxiliar 1 y ácido cítrico y dos tetraciclinas adicionales.

30

259408



Los resultados figuran en la tabla siguiente:

	Sustancia	Dosis	Nivel sanguíneo mcg./ml.
5	OTC	10 mg./kg.	0,67
	OTC más ácido cítrico	10 mg./kg. de cada uno	0,81
	OTC más Aux. 1	10 mg./kg. de cada uno	2,07
	OTC	50 mg./kg.	0,83
	OTC más ácido cítrico	50 mg./kg. de cada uno	0,86
10	OTC más Aux. 1.	50 mg./kg. de cada uno	2,17

EJEMPLO 14

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 9 con auxiliar 1 y otras varias tetraciclinas. Los resultados figuran en la tabla siguiente:

	Sustancia	Dosis	<u>mcg./ml.</u>				
			1	3	5	7	24
	CDMTC	50 mg./kg.	2,04	1,82	0,88	0,87	0,33
20	CDMTC más Aux. 1.	50 mg./kg. de cada uno	3,91	6,22	3,77	1,44	0,22
	DMTC	50 mg./kg.	1,58	1,58	0,68	0,66	0,18
	DMTC más Aux. 1.	50 mg./kg. de cada uno	3,08	2,85	1,94	0,78	0,22

Se observará que en este ejemplo se han tomado niveles sanguíneos a varias horas después de administración y las diferentes tetraciclinas muestran un patrón completamente análogo de niveles sanguíneos mejorados con el auxiliar 1.

EJEMPLO 15

Se ensayó el Auxiliar 1 en perros, tomando grupos de tres

259408



perros y empleando un cierto número de tetraciclinas. También aquí, como en el ejemplo anterior, aparecen niveles sanguíneos a diferentes horas. Se observará que la dosis en perros es solamente la mitad de la dosis relativa en ratas.

5 Los resultados se indican en la tabla siguiente:

	Sustancia	Dosis	1	3	5	7
			<u>mcg./ml.</u>			
	TC.HCl	25 mg./kg.	2,17	1,7	1,62	1,32
10	TC.HCl más Aux. 1.	25 mg./kg de cada uno	8,12	6,73	6,12	4,35
	CDMTC	25 mg./kg.	0,74	1,12	1,00	0,84
	CDMTC más Aux. 1.	25 mg./kg. de cada uno	3,4	3,34	4,84	3,52
	DMTC	25 mg./kg.	0,46	0,55	0,53	0,40
15	DMTC más Aux. 1.	25 mg./kg. de cada uno	4,32	7,25	7,22	4,5

EJEMPLO 16

Se repitió el procedimiento de los Ejemplos 1 y 2 a excepción de que se empleó sulfato de tetraciclina en lugar de hidrocloreuro de tetraciclina. Los resultados fueron los siguientes:

	Sustancia	Dosis	Niveles sanguíneos mcg./ml.
25	TC.H ₂ SO ₄	50 mg./kg.	2,93
	TC.H ₂ SO ₄ más ácido cítrico	50 mg./kg. más 140 mg./kg.	7,7
	TC.H ₂ SO ₄ más Aux. 1.	50 mg./kg. más 140 mg./kg.	11,3

30 Se observará que el sulfato de tetraciclina cuando se

259408



usa con Auxiliar 1 da resultados sustancialmente análogos cuando se compara con ácido cítrico. Por lo tanto, el anión de las sales de tetraciclina no es particularmente importante.

EJEMPLO 17

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 obteniéndose los resultados que figuran en la tabla siguiente:

Sustancia	Dosis	Nivel sanguíneo mcg./ml.
TC.HCl	50 mg./kg.	3,32
TC.HCl más Aux. 18	50 mg./kg. más 140 mg./kg.	6,85
TC.HCl	50 mg./kg.	3,30
TC.HCl más Aux. 17	50 mg./kg. más 140 mg./kg.	6,88

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 10 de Julio de 1959, bajo el Número 826.110 (Parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

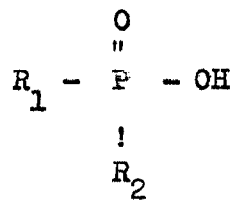
1º.- Un procedimiento para preparar una composición antibiótica de tetraciclina, caracterizado por mezclar un antibiótico de tetraciclina y (1) un compuesto de fósforo de



la fórmula siguiente

259408

5



en la que R₁ y R₂ son iguales y pueden ser hidroxicarboxi
 alcoholo bajo o alcoholo, o R₁ es hidroxí y R₂ es hidroxí-
 carboxi alcoholo bajo, fenilo, xililo o bencilo, o R₁ es la
 10 sal potásica de un hidroxí radical y R₂ es ftálico o R₁ es
 hidrógeno y R₂ es hexahidroxihexilo o un compuesto de fósfo-
 ro que es hidrocioruro de tri(2-carboxietil) fosfina u óxi-
 do de bis(2-carboxietil) fenil fosfina o (2) ácido piromelí-
 tico, ácido trimelítico 1,2-anhídrido, ácido rodizónico, 2,3-
 15 pirazina disulfonato disódico, ácido 2-naftol-8-sulfónico,
 ácido 1-naftol-4-sulfónico o aldehído salicílico o sales de
 cualquiera de estos compuestos.

2º.- Un procedimiento según se reivindica en la reivin-
 dicación 1, caracterizado por el empleo de una cantidad de
 20 una mitad a tres partes en peso de auxiliar por cada parte en
 peso del antibiótico de tetraciclina.

3º.- Un procedimiento según se reivindica en la reivin-
 dicación 1 o 2, caracterizado porque el antibiótico de tetra-
 ciclina es tetraciclina.

25 4º.- Un procedimiento según se reivindica en la reivin-
 dicación 1 o 2, caracterizado porque el antibiótico de tetra-
 ciclina es 6-desmetil tetraciclina.

5º.- Un procedimiento para preparar una composición an-
 tibiótica de tetraciclina.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y

259408



con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

Alonso de E...

AVS. *la*